Lane Medical Library

Experimentelle Untersuchungen

über die

Wirkung todter Tuberkel-Bacillen

und des

Tuberkulins auf den thierischen Organismus.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 14. Mai 1892

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

William Vissman

aus Louisville, Ky., U. S. A.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Graessner.
- Dd. med. von Wasielewski.
- Dd. med. Walter.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Meinem Vater

und dem

Andenken meiner lieben Mutter

gewidmet.

Die Geschichte der Lungenphthisis reicht zurück bis in das Alterthum; doch war man während des ganzen Mittelalters vollkommen im Unklaren über die pathologisch-anatomischen Vorgänge. Erst als man anfing, an menschlichen Leichnamen Untersuchungen anzustellen, fand man feste, knötchenartige Gebilde in den Lungen, die man kurzweg als Tuberkeln bezeichnete, jedoch nicht in ursprünglichen Zusammenhang mit der Phthisis brachte. Erst am Ende des 17. Jahrhunderts fing man an, diese Tuberkeln mit der Phthisis in Zusammenhang zu bringen, allein über den anatomischen Begriff eines Tuberkels war man noch lange Zeit im Unklaren.

„Die besondere Bedeutung, welche gegenwärtig fast überall mit dem Ausdruck Tuberkel und Tuberculose verbunden wird, stammt erst vom Ende des vorigen und vom Anfang des gegenwärtigen Jahrhunderts her, und ist in dieser Schärfe namentlich durch Bayle und Laënnec begründet worden. Bis dahin sprach man ebenso, wie man von Tubercula syphilitica, carcinomatosa redete, auch von Tubercula scrofulosa. Erst von daher kommen die vielen Discussionen über Identität und Nicht-Identität von Scrofulose und Tuberculose."

Die Meinungsverschiedenheiten brachte Virchow zum Abschluss, indem er eine genaue Beschreibung des histologischen Baues der Tuberkeln im häufig gebrauchten Sinne des Wortes gegeben hat. Er schreibt darüber kurz Folgendes[1]): Der kleine Knoten (Tuberculum) besteht aus einer in der Regel aus Bindegewebe oder einem verwandten Gewebe (Mark, Fett, Knochen) hervorgehenden Wucherung. Die junge Wucherung sieht anfangs wie eine Granulationsbildung aus; sie enthält in sich sehr weiche, gebrechliche Zellen. Letztere sind ausserordentlich leicht verletzbar, und man findet daher

bei der Untersuchung oft bloss freie Kerne, ähnlich wie das auch in den normalen Lymphdrüsen der Fall ist. Das eigentliche Tuberkelkörperchen ist eine wirkliche Zelle, und weder ein blosser Kern, noch ein solider Körper, es gleicht im Wesentlichen den Lymphdrüsenelementen, es ist eine Rundzelle von sehr wechselnder Grösse, meist kleiner als farblose Blutkörperchen, hier und da jedoch grösser bis um das Doppelte und Dreifache. Der Zellkörper ist farblos, durchscheinend, schwach granulirt und wie gesagt, leicht verletzbar, so dass er durch Druck und Schnitt, durch Zusatz von Wasser und anderen Flüssigkeiten leicht zertrümmert wird. Grössere Zellen enthalten manchmal zwei und mehr, ja bis zu zwölf Kerne und noch darüber. Dieser junge Tuberkel entsteht auf dem gewöhnlichen Wege einer directen Proliferation des präexistirenden Gewebes, in keiner Weise aus Exudat.

Kurz nachdem Virchow diese histologische Definition des Tuberkels gegeben hatte, zeigte Villemin (1865) seine Infectiosität, indem es ihm gelang, durch Uebertragung von tuberculösen Gewebsstücken auf Thiere künstlich Tuberculose hervorzurufen. Erst im Jahre 1882 gelang es Koch, das specifische Virus der Tuberculose, den Tuberkelbacillus zu finden und rein zu züchten. So war denn das Mittel gegeben, Tuberculose künstlich erzeugen und ihre einzelnen Stadien genau verfolgen zu können. Nichtsdestoweniger ist die Herkunft der Tuberkelelemente eine viel erörterte Streitfrage.

Klebs[2]) ist der Ansicht, dass die Tuberkelelemente hervorgegangen sind aus gewucherten Lymphgefässendothelzellen und spricht die Vermuthung aus, dass sie sich von vorn herein im Lumen eines Lymphgefässes entwickeln.

Rindfleisch[3]) ist derselben Ansicht und fügt hinzu, dass, wenn die Endothelwucherung eine gewisse Grenze erreicht hat, d. h. bis an das Bindegewebe herangekommen ist, auch die nichtepithelialen Bindegewebszellen durch Apposition sich an der Vergrösserung des Knotens betheiligen.

Baumgarten[4]) u. A. schreiben den Epithelzellen eine wesentliche Mitwirkung an der Bildung der Tuberkelelemente zu, insofern die Tuberkeln in „mit proformirten

epithelialen Elementen versehenen Organen“ vorkommen.

Diese Knötchenbildung hat Koch[5]) zuerst durch Impfung mit lebenden Tuberkelbacillen hervorgerufen. Ferner fand er[6]), „dass getödtete Reinculturen von Tuberkelbacillen, nachdem sie verrieben und im Wasser aufgeschwemmt sind, bei gesunden Meerschweinchen in grosser Menge unter die Haut gespritzt werden können, ohne dass etwas anderes, als locale Eiterung entsteht.“

Prudden und Hodenpyle[7]) in New-York machten sich nun zur Aufgabe, die Wirkung todter Tuberkelbacillenculturen auf die Gewebe näher zu erforschen. Auch sie erhielten gleichfalls aseptische Eiterungen, wenn sie in das Unterhautgewebe injicirten. Wurde dagegen die Einspritzung in die Ohrvene eines Kaninchens vorgenommen, so fanden sich später in Lunge und Leber tuberkelähnliche Gebilde. Diese stellten sich dar als kleine weisse Knötchen, bald einzeln, bald in grosser Zahl in dem Gewebe verstreut.

Schon am fünften Tage nach der Injection wurden diese Knötchen bemerkbar; sie zeigten ein verdichtetes Centrum, das aus Epitheloid- und Riesenzellen bestand, und oft einzelne kugelige, Leukocyten ähnliche Zellen enthielt, sehr oft von solchen ganz umgeben wurde. In diesen Knötchen fanden sich zahlreiche, gut färbbare Tuberkelbacillen, welche vorzugsweise zwischen Epitheloid- und Riesenzellen eingelagert waren. In der Umgebung dieser Knötchen zeigten die Alveolen eine Vermehrung der Epitheloidzellen und wurden manchmal ganz davon erfüllt.

Wurden die Thiere später getödtet, so fanden sich die Knötchen für gewöhnlich mehr verdichtet und enthielten grösstentheils Epitheloidzellen und lockeres Bindegewebe. Tuberkelbacillen sind jetzt in der Regel in sehr geringer Zahl verhanden.

Bis zur dritten Woche bildeten diese Knötchen in der Lunge die einzige pathologische Veränderung. In anderen Organen fand sich nichts Abnormes vor.

Von der dritten bis fünften Woche zeigten sich die oben beschriebenen weissen Knötchen in der Lunge durchweg in beträchtlicher Zahl, manchmal so zahlreich, dass es aussah, als hätte das Thier an acuter Miliar-

tuberculose gelitten. Vielfach zeigten die Thiere eine wesentliche Veränderung an der Leber, Milz und Niere bei der makroskopischen Untersuchung. Mikroskopisch waren in in der Leber vielen Fällen etwa drei Wochen nach der Injection geschwollene Endothelzellen in den Capillaren nachzuweisen, sehr oft auch kleine Inseln von neugebildeten Zellen, die sich theils in den Capillaren ausbreiteten, theils circumscripte Herde bildeten. Allmählich vergrösserten sich diese Knötchen von der vierten bis gegen die sechste Woche und wurden mit blossem Auge sichtbar, einer Miliartuberculose täuschend ähnlich, über die Fläche des ganzen Organs verstreut.

Schliesslich werden die Leberknötchen mehr und mehr complicirt in ihrem ganzen Bau und bestehen aus Haufen von grösseren und kleineren Epitheloid- und Riesenzellen, eine Proliferation der Leberzellen haben sie nicht beobachtet. Wohl werden dieselben durch die heranwachsenden Knötchen manchmal plattgedrückt.

Niemals haben sie Veränderungen in den Nieren, und nur selten tuberkelähnliche Massen in der Milz gefunden.

Bis zum Ende der siebenten Woche sahen sie keine Andeutung einer käsigen Degeneration, selbst nicht in den grössten und complicirtesten Knoten.

Um nun die Entstehung der Miliar- und Submiliartuberkeln zu studiren, und die angeführte Arbeit von Prudden und Hodenpyle nachzuprüfen, wurde eine Anzahl verschiedener Experimente ausgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden mitgetheilt werden soll.

I.

Am 18. August 1891 wurde eine Reincultur von Tuberkelbacillen, die mir Hr. Geheimrath Liebreich freundlichst überliess, in einem Reagensröhrchen in destillirtem Wasser etwa fünf Minuten gekocht. Am nächsten Tage wurde das Wasser abgegossen und durch neues ersetzt, das Röhrchen dann auf $2\frac{1}{4}$ Stunden im Koch'schen Dampfapparat auf 100° C. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die Colonien in dem noch vorhandenen Wasser verrieben, wodurch eine milchige Suspension entstand, mit der sechs Kaninchen, zwei erwachsene und vier, sechs Monate alte geimpft wurden.

Die jungen erhielten 0,6 g, die erwachsenen etwas mehr in die Ohrvene injicirt. Bei dreien der Thiere ist die Vene nicht sofort getroffen, und ein Theil ist in das subcutane Gewebe gelangt. Bei einem dieser Kaninchen entwickelte sich nach Verlauf von drei Tagen ein erbsengrosser Abscess an der Injectionsstelle, bei einem andern ein noch grösserer, das dritte zeigte ebenfalls einen ganz kleinen Abscess.

Der Inhalt dieser Abscesse war sehr dickflüssig, und liess sich durch eine Pravaz'sche Spritze nicht entfernen, wie das bei Kaninchen gewöhnlich der Fall ist; er musste durch einen Schnitt entleert werden.

Unter dem Mikroskop zeigten sich darin enthalten zahlreiche Rundzellen und Eiterkörperchen, sowie gut färbbare Tuberkelbacillen, die theils normale Form besassen, theils perlschnurartiges Aussehen hatten. Andere Mikroorganismen waren in diesen Präparaten nicht zu finden.

Um die Lebens- und Fortpflanzungsfähigkeit dieser Tuberkelbacillen festzustellen, sowie um etwa noch ausserdem in dem Eiter vorhandene Mikroorganismen aufzufinden, wurden kleine Mengen des Abscessinhaltes in Glycerinagar- und Gelatineröhrchen übertragen und auch ein Kaninchen damit geimpft.

Die Agarröhrchen wurden längere Zeit im Brutschrank bei 38° C. aufbewahrt, zeigten jedoch ebenso, wie die bei Zimmertemperatur gehaltenen Röhrchen kein Wachsthum.

Die Inoculation an dem Kaninchen wurde in folgender Weise ausgeführt. Auf der Bauchhaut wurde ein Kreis von etwa Fünfmarkstück Grösse rasirt und mit Aether und fünfprocentigem Sublimat desinficirt. Sodann wurde ein Schnitt durch die Haut gemacht und eine kleine Menge des Eiters etwa von Bohnengrösse ungefähr 2 cm von dem Schnitte aus in das subcutane Gewebe geschoben und die Wunde mit Jodoformcollodium bedeckt.

Die Wundheilung trat per primam Intentionem ein. Zwei Tage nach der Impfung war die Haut über der eingeführten Eitermasse, welche man gut durchfühlen konnte, stark geröthet. Diese Röthung bestand noch zwei Wochen nach der Inoculation, während das Eiter-

kügelchen in der Tiefe noch deutlich nachweisbar war. Dann verschwand sie allmählich, und nach zwei Monaten war Nichts mehr davon zu bemerken.

Das Thier kam aus dem Käfig und wurde todtgebissen. Bei der Obduction fanden sich weder irgend welche Anzeichen von Tuberculose, noch ein anderer Krankheitsprocess. Der allgemeine Ernährungszustand war gut.

Es ergiebt sich hieraus die Thatsache, dass die Tuberkelbacillen, wie oben ausgeführt behandelt, wenigstens ihre Fortpflanzungsfähigkeit verloren haben und der durch sie angeregte Krankheitsprocess nur ein localer sein kann.

Am 25. September 1891 starb Nr. 1. Das Thier war stark abgemagert, beide Lungen zeigten sich sehr blass und frei beweglich. Einige hepatisirte Lobuli und mehrere grauweisse Knötchen von Mohnsamengrösse liessen sich nachweisen.

Die blasse graurothe Milz war nicht vergrössert und zeigte keine Abnormität, dagegen fand sich die Leber stark vergrössert, hatte dunkelbraunrothe Färbung und enthielt mehrere gelbweisse Herde.

An den Nieren fand sich makroskopisch keine Veränderung.

Die bis zu bohnengrossen, gelbweissen Herde an der Leber erwiesen sich unter dem Mikroskop als Coccidienhaufen. Ausserdem zeigten sich in den Acinis und hauptsächlich in der Gefässscheide mehrere kleine runde und regelmässig geformte Herde, die mit unbewaffnetem Auge nicht sichtbar waren.

Diese Herde hatten ein etwas verdichtetes Centrum, in welchem selten Riesenzellen, immer jedoch mehrere Epitheloidzellen d. h. Zellen mit grossen hellen runden Kernen und schwachgekörntem Zellleib, bald mit spitzen bald, mit stumpfen Ausläufern vorhanden waren. An der Peripherie dieser Herde lagen zahlreiche Rundzellen von wechselnder Grösse, bald grösser, bald kleiner als farblose Blutkörper. Vielfach sahen diese Gebilde Leukocyten täuschend ähnlich, sehr selten konnten in den Schnitten Tuberkelbacillen nachgewiesen werden, und wenn es der Fall war, nur als kümmerliche Reste. In manchen Fällen sah man perlschnurartig aussehende Ge-

bilde, hin und wieder auch Bacillen, deren Pole sich färbten, während die Mitte ungefärbt blieb und manchmal zeigten sich kleine gefärbte Pünktchen von der Grösse der einzelnen Perlschnurglieder über das Präparat verstreut. Ob diese letzteren Farbstoffpartikelchen oder Reste von zerfallenen Tuberkelbacillen sind, muss dahingestellt bleiben, obwohl es wahrscheinlich ist, dass man es mit Trümmern ehemaliger Tuberkelbacillen zu thun hat.

An vielen Stellen war die Gefässscheide stark mit bald grösseren, bald kleineren Rund- und Spindelzellen durchsetzt, auch sah man hier Zellen mit grossen Kernen und schwachgekörntem Protoplasma, welches mehr oder weniger, bald spitze, bald stumpfe Ausläufer aufwies. Die Wand der Arteria hepatica war vielfach mit Rundzellen infiltrirt.

Die erwähnten grauen Knötchen in der Lunge zeigten im Ganzen denselben mikroskopischen Bau, wie die in der Leber. Ein Unterschied bestand hauptsächlich darin, dass die Rundzellen in grösserer Zahl vorkamen, besonders auch im Centrum der Neubildung.

Ausser diesem Befunde sah man bei der mikroskopischen Untersuchung der Schnitte aus der Lunge das perivasculäre und peribronchiale Bindegewebe stark gewuchert und mit runden, sternförmigen und Spindelzellen durchsetzt. Dabei erschienen die Bronchien an verschiedenen Stellen verengt. Auch hier waren die Arterienwände stark verdickt und mit Rundzellen durchsetzt; die einzelnen Schichten waren nicht mehr genau von einander zu trennen, besonders gingen Media und Adventitia ohne Grenze in einander über, und ebenso die letztere in das umliegende Bindegewebe. Durch diese Verdickung der Wände und vielleicht auch durch die Wucherung des perivasculären Bindegewebes wurde das Lumen der Gefässe vielfach sehr verengt, manchmal sogar fast verschlossen.

Ausser den bis jetzt beschriebenen machten sich im Parenchym der Lungen noch andere sehr schwere Veränderungen bemerkbar. In einzelnen Theilen waren die Alveolenwände theilweise verschwunden, so dass mehrere Alveolen zu einem Hohlraum sich vereinigten. In anderen Stellen zeigten sich die Wandungen der Alveolen

stark verdickt und mit zahlreichen Rund- und Spindelzellen stark durchsetzt, wodurch auch die Lumina der Alveolen hier und da sehr verengt, hin und wieder ganz obliterirt waren. Das hieraus resultirende Bild war dem nicht unähnlich, welches man bei Drüsenschnitten zu sehen gewohnt ist. Die Epithelien der Alveolen zeigten sich dicht aneinandergedrängt und von faserigem Gewebe rings umgeben. In nicht lufthaltigen Theilen konnte man manchmal in ganzen Lobulis keine Alveolenwände erkennen. Ein solcher Lungenabschnitt sah aus, als wäre er zusammengesetzt nur aus kleinen und grossen, runden, sowie aus stern- und spindelförmigen Zellen. Diese letzteren beiden Zellarten liessen bald kleine stumpfe, bald lange spitze Ausläufer erkennen.

Die Pleura war über diesen Stellen nicht verändert.

Bei Prüfung mikroskopischer Präparate der Nieren machten sich keine Knötchen bemerkbar, wie man sie in der Lunge und Leber sah, doch fanden sich zahlreiche kleine Hämorrhagien in vielen Glomerulis und in dem interstitiellen Gewebe. Die Gefässwände zeigten sich wenig verändert, in ihrer Umgebung lagen wenig zahlreiche Rundzellen.

Am 3. October 1891 starben die zwei erwachsenen Thiere, 45 Tage nach der Inoculation.

No. 2: Das eine dieser Kaninchen war stark abgemagert. Bei der Obduction fanden sich beide Lungen in hohem Grade anämisch und zeigten an der Oberfläche zahlreiche grauweisse Knötchen von Stecknadelknopf- bis Bohnengrösse, die zum Theil etwas über die Oberfläche hervortraten. Die Pleura war glatt, glänzend und durchscheinend, die Bronchialschleimhaut stark geröthet.

Die Milz zeigte graurothe Farbe, keine Schwellung.

An den Nieren bemerkte man makroskopisch keine Veränderung.

Die Leber wurde sehr gross gefunden von braunrother Farbe und liess auf der Schnittfläche sowohl wie auf der Oberfläche zahlreiche grauweiss durchscheinende Knötchen erkennen, die kaum Mohnsamengrösse erreichten.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe ergaben sich im Grossen und Ganzen dieselben Resultate, wie wir sie bei dem Thiere No. 1 gesehen haben. Hier

und da fanden sich in den Alveolen kleine Mengen von Fibrin, und darin eingelagert einzelne runde und Epitelzellen. Hierdurch wurden die Alveolen nicht etwa ausgefüllt wie bei der fibrinösen Pneumonie. Dieser Process fand keine grössere Verbreitung, sondern beschränkte sich auf einzelne Alveolen.

In den kleinen Knötchen der Lungen fanden sich die Alveolenwände an der Peripherie verdickt. Nichtsdestoweniger hatten die Alveolen hier noch ein kleines Lumen, welches nach dem Centrum des Herdes zu immer an Grösse abnahm, um schliesslich in der Mitte des Herdes ganz zu verschwinden. Die Wände der Alveolen waren hier nicht mehr zu erkennen. Auch waren diese kleinen Knötchen weit zahlreicher, als bei dem Thiere No. 1, enthielten auch weniger Rundzellen, die meist grösser waren als farblose Blutkörperchen; einige Faserbündel durchzogen die ganze Neubildung. An der äusseren Grenze fanden sich weniger Rundzellen, wie bei dem ersten Thier, dafür aber mehr Spindelzellen und faserige Gebilde. An den Gefässen waren die Veränderungen den schon beschriebenen bei Thier No. 1 gleich.

Die Leber wies viel schwerere Krankheitsprocesse auf, als die von No. 1. Die Gefässscheide war in weiter Ausdehnung mit zahlreichen runden spindel- und sternförmigen Zellen durchsetzt. Ueberall in und zwischen den Acinis machten sich Riesenzellen bemerkbar, welche manchmal von den eben genannten Zellarten umlagert waren, hin und wieder fanden sich Riesenzellen auch eingesprengt zwischen den Leberzellen, ohne dass in der Nähe sich andere Zellen hätten nachweisen lassen. Vielfach berührten sie die Leberzellen unmittelbar. Hin und wieder waren sie von einem hellen Hof umgeben, der seinerseits wieder von Bindegeweben umzogen erschien.

Die Nieren zeigten dieselben Veränderungen wie bei dem Thiere No. 1.

Das erwachsene Kaninchen No. 3 war das einzige dieser Serie, das nicht abmagerte. Die Obduction ergab Folgendes: Beide Lungen fühlten sich fest an und ganz besonders die Oberlappen, und liessen an ihrer ganzen Oberfläche eine Menge grauweisser Knötchen erkennen, die auch hier theilweise hervorragten.

Die Pleura zeigte sich, abgesehen von einer leichten Trübung in Umfang der Oberlappen, vollständig normal.

Die Schnittfläche der Lunge war vorzüglich im Gebiete der Oberlappen stark geröthet und gekörnt; an einigen Stellen trat diese Röthe nicht so deutlich hervor; die Schnittfläche war hier glatt. In den anderen Lungenlappen fielen mehrere grauweisse, etwas prominirende verdichtete Stellen auf, deren Durchmesser bis zu 0,5 cm reichte.

Die Milz fand sich dunkelroth und etwas geschwollen.

Die Nieren waren makroskopisch nicht verändert.

In der gleichmässig gerötheten Leber lagen vereinzelte sehr kleine, grau durchscheinendn Knötchen, sowohl auf der Ober- wie auf der Schnittfläche.

Die mikroskopische Untersuchung der Lungen ergab, dass die Alveolen, besonders im oberen Lungenlappen, mit Fibrin, rothen und farblosen Blutkörperchen, sowie mit Epithelzellen ausgefüllt waren. Im Uebrigen fanden sich genau dieselben Veränderungen, wie bei den Lungen der Thiere No. 1 und 2.

Die Nieren zeigten wie die des Thieres No. 2 einige kleine Blutungen in den Glomerulis und dem interstitiellen Gewebe.

Die Leber wies dieselben Veränderungen auf, die wir schon bei No. 2 gesehen haben, mit dem Unterschiede, dass die Riesenzellen nur in viel kleinerer Anzahl sich vorfanden.

Einen Tag vor Ablauf der 11. Woche nach der Impfung am 2. November wurde das Thier No. 4 getödtet; es war stark abgemagert und klein.

Bei der Section zeigten sich einige wenige, kleine, linsen- bis erbsengrosse, hervorragende Stellen, welche sich fest anfühlten und in ihrer Färbung nicht wesentlich von der der Umgebung abwichen. Auf der Schnittfläche konnte man erkennen, dass diese Stellen nicht lufthaltig waren.

Milz, Nieren und Leber liessen keine krankhaften Veränderungen wahrnehmen.

Mikroskopisch fanden sich in den Lungen vereinzelte Knötchen, die hauptsächlich aus spindel- und sternförmigen Zellen zusammengesetzt und von vielen Fasern in allen Richtungen durchkreuzt waren. Rundzellen fand

man hier nur in kleiner Zahl; auch waren Knötchen vorhanden, welche in ihrem Bau keinen wesentlichen Unterschied aufwiesen von den sub 1—3 beschriebenen. Tuberkelbacillen waren jedoch nicht, wie bei diesen, nachzuweisen. In den Alveolenwänden waren an vielen Stellen Verdickungen zu bemerken, welche mit Spindelzellen durchsetzt erschienen, auch fanden sich viele Rundzellen vor, jedoch in verhältnissmässig weit geringerer Zahl, wie bei den vorigen Thieren.

Die eben beschriebenen, nicht lufthaltigen Stellen liessen auf dem Durchschnitt Alveolenwände nicht erkennen und zeigten sich zusammengesetzt aus vielen spindel- und sternförmigen Zellen, sowie auch aus langen Fasern. Rundzellen fanden sich auch hier in bald grösserer, bald geringerer Zahl.

Die Bronchien waren an einzelnen Stellen stark gezerrt und manchmal ganz platt gedrückt, nur verhältnismässig selten hatten sie ein normales, rundes Lumen. Das peribrochiale Bindegewebe ergab sich stark gewuchert und von sehr vielen, rund-, spindel- und sternförmigen Zellen durchsetzt.

Die Querschnitte der Blutgefässe ergaben sich als dicke, derbe Faserringe, die allmählich in das perivasculäre Gewebe übergingen. Hier und da enthielten sie Rundzellen; zwischen Media und Adventitia liess sich eine genaue Grenze nicht ziehen. Auch die Intima war nur zu erkennen an den Querschnitten der Längsfalten.

In der Milz zeigten sich keine, in den Nieren nur die oben beschriebenen Gefässveränderungen.

In der makroskopisch nicht veränderten Leber sah man die Gefässscheide mit vielen langen und kurzen Spindelzellen und einigen Rundzellen durchsetzt.

Um nun nachzuweisen, ob in den Knötchen der Lunge noch lebensfähige Bacillen enthalten waren, wurde eine dieser Bildungen von der Umgebung mit sterilisirten Instrumenten vorsichtig losgelöst. Bei einem andern Kaninchen wurde sodann die Bauchhöhle eröffnet, jenes Knötchen hereingebracht und die Wunde mit Catgut genäht und mit Jodoformcollodium bedeckt.

Das Thier starb acht Tage darauf an Peritonitis. Tuberkelähnliche Knötchen fanden sich weder am parietalen, noch am visceralen Blatt des Peritoneums.

Am 1. Dezember, also genau 15 Wochen nach der Inoculation starben die beiden letzten Kaninchen dieser Serie.

Das erste Nr. 5 war ein kleines, stark abgemagertes Thier. Bei der Obduction zeigten sich beide Lungen frei beweglich und stark anaemisch. Hier und da fühlte man derbe Knoten, die sich auf der Schnittfläche als grauweisse Punkte bemerkbar machten.

Die Pleura war vollständig normal.

Milz und Nieren zeigten keine wesentlichen Veränderungen. In der Leber wurden einige gelblich weisse Knötchen beobachtet, die sich mikroskopisch als Coccidienhaufen ergaben.

Die Untersuchung mikroskopischer Präparate der Lunge liess die Wandungen der Alveolen stark fibrös verdickt erkennen. Diese Verdickung der Alveolenwände, welche spindel- und sternförmige Zellen enthielten, ging in manchen Fällen so weit, dass die Lumina sehr verengt war. Nirgends erschienen sie jedoch ganz obliterirt. Die Bronchien erschienen wie bei Nr. 4 beschrieben; das peribronchiale Gewebe noch dichter als dort, enthielt verschwindend wenig Rundzellen, dagegen viele spindel- und sternförmige.

Die Gefässe ergaben sich genau wie beim vorigen Thiere verändert. Im perivasculären Bindegewebe fielen besonders strahlige Gewebszüge in's Auge.

Die oben erwähnten grauweissen Pünktchen erwiesen sich unter dem Mikroskope als strahlig angeordnete Gewebszüge, die stark mit einander verflochten waren.

An der Milz liess sich auch mikroskopisch keine wesentliche Veränderung nachweisen.

In den Nieren sah man ausser den bei den andern Thieren beschriebenen Hämorhagien vermehrtes Bindegewebe in der Umgebung der verdickten Gefässe.

In der Leber bemerkte man die verdickte Gefässscheide ziemlich stark mit spindel- und sternförmigen Zellen durchsetzt, die hier und da zwischen die Leberzellen ausstrahlten.

Bei dem Thiere Nr. 6 enthielt die linke Pleurahöhle eine grössere Quantität dickflüssigen, weisslichgelben Eiters. Beide Pleurablätter hatten einen eiterig fibrinösen Belag.

Die Lunge erschien vollständig von dem Eiter zusammengedrückt.

In der rechten Pleurahöhle fand sich eine Menge einer klaren, braungefärbten Flüssigkeit vor, die Pleura erschien getrübt, die Lunge war theils atelectatisch, theils lufthaltig, im Uebrigen fanden sich die krankhaften Veränderungen, wie wir sie bei Nr. 5 gesehen haben, auch hier vor.

Die Milz war, im Gegensatz zu der von Nr. 5, stark geröthet und geschwollen, die Nieren ebenfalls geröthet, im Uebrigen wie bei Nr. 5.

Die Leber zeigte eine leichte Trübung und histologisch dasselbe Verhalten, wie die des vorigen Thieres.

In dem Eiter dieses Thieres liessen sich ebensowenig, wie in den untersuchten Organen dieses und des vorgehenden Kaninchens Bacillen nachweisen. Ebenso hatten Impfversuche an Thieren nur negative Resultate.

Wenn man die bis jetzt gefundenen Thatsachen zusammenfasst, so ergiebt sich, dass die subcutane Impfung todter Tuberkelbacillen eine aseptische Eiterung hervorruft, und dass in dem gebildeten Eiter nach mehreren Tagen gut geformte Bacillen, sowie deren Ueberreste noch deutlich nachweisbar sind. Ferner geht aus den Untersuchungen hervor, dass die intravenöse Impfung getödteter Reinculturen des Tuberkelbacillus in den Lungen, der Leber und den Nieren Wucherungen der Bindegewebselemente bedingt.

Diese Proliferation macht sich in der ersten Zeit, nach sechs oder acht Wochen, in der Lunge derart bemerkbar, dass die Alveolenwände in einzelnen Abschnitten stark zellig infiltrirt und verdickt werden, so dass das Lumen der Alveolen stark verengt wird, vielfach sogar ganz verschwindet. Auch finden sich Gebilde vor, die den jungen Tuberkeln vollkommen gleich sehen. Es sind dies sehr kleine, grauweisse, durchscheinende Knötchen, die aus kleinen und grossen Rundzellen und Zellen mit spitzen und stumpfen Ausläufern bestehen, zwischen denen manchmal Riesenzellen eingelagert sind. Diese Zellen besitzen meistens ovale oder runde, grosse, helle Kerne, die in einem feingekörnten Protoplasma liegen. Die Tuberkelbacillen können in diesem Stadium noch nachgewiesen werden.

Die drei Schichten der Gefässwände sind stark verdickt und vielfach mit Rundzellen durchsetzt. Die Adventitia und Media gehen ohne genaue Grenze in einander über, während sich die Intima durch den Querschnitt ihrer Längsfalten erkennen lässt.

Die Bronchien sind, wie wir sahen, vielfach deformirt.

In den späteren Stadien des Processes ist es nicht mehr möglich, Tuberkelbacillen oder auch nur Ueberreste in den Geweben nachzuweisen. Allmählich verschwinden die zelligen Elemente aus den Knötchen und gehen über in fasriges Gewebe.

Die Milz zeigt im Verlaufe des Processes keine wesentliche Veränderung. Die in zwei Fällen beobachtete Erkrankung dieses Organs ist entschieden zurückzuführen auf andere nachgewiesene Krankheitsprocesse.

In den Nieren finden kleine Hämorrhagien in die Glomerulis und das interstitielle Gewebe statt. Dieses selbst ist nur in unmittelbarer Umgebung der Gefässe, die dieselben Veränderungen zeigen, wie die Lunge, zellig infiltrirt.

In der Leber bilden sich zahlreiche tuberkelähnliche Knötchen, welche den in der Lunge vorkommenden gleich sind. Hin und wieder zeigt die Gefässscheide bedeutende zellige Infiltration in den ersten Stadien der Erkrankung, später war nur eine starke Verdickung der Gefässscheide nachweisbar.

Dieses sind die Resultate der ersten Untersuchungsreihe.

Um nun die Entstehung der verschiedenen Veränderungen genau kennen zu lernen, und um andererseits festzustellen, ob dieselben durch den Reiz der Tuberkelbacillen als Fremdkörper hervorgerufen werden, oder durch die Einwirkung der in den Tuberkelbacillen vorhandenen Albuminate bedingt sind, wurde eine zweite Reihe von Untersuchungen in folgender Weise ausgeführt.

Nach Buchner[8]) verlieren die Albuminate sterilisirter Pneumobacillen ihre pyogene Wirksamkeit, wenn sie mit basischen Anilinfarbstoffen in Verbindung gebracht werden. Diese Thatsache wurde für die folgenden Experimente verwerthet. Einerseits war zu erwarten,

dass man injicirte gefärbte Bacillen in den Geweben leicht wieder finden würde, dann sollte aber auch nachgewiesen werden, ob der Buchner'sche Satz auf Tuberkelbacillen angewandt werden könne.

II.

Am 16. September 1891 wurde eine Reincultur von Tuberkelbacillen in folgender Weise behandelt: Die Bacillenculturen wurden mit einer Platinnadel von ihrem Nährboden abgehoben und in ein Röhrchen mit stark fuchsinhaltigem Anilinwasser gebracht, und dieses dann auf zwei Stunden in einem Koch'schen Dampfapparat auf 100° C. erhitzt, sodann wurden sie auf einen Filter gegossen und so lange mit destillirtem Wasser überspült, bis dieses ungefärbt abfloss. Jetzt wurde das Filtrat wiederum in ein Reagensglas übergeführt und mit destillirtem Wasser versetzt. Die dadurch erhaltene dunkelrosa aussehende Suspension blieb dann über Nacht stehen und kam am anderen Morgen auf zwei Stunden in den Dampfapparat. Nach dem Abkühlen wurde diese Flüssigkeit zu den Injectionen verwandt.

Die Inoculation wurde an sechs Thieren vollzogen, bei zweien ist es gelungen, 0,6 g dieser Suspension in die Ohrvene zu bringen, während bei den anderen (9, 10, 11, 12) die Flüssigkeit in das Unterhautgewebe gelangte. Ausserdem wurden bei den Thieren No. 11 und 12 je 1 g in die Bauchhöhle injicirt.

Nach fünf Tagen fanden sich bei den vier letzten Thieren an der Einspritzungsstelle bis zu bohnengrosse Abscesse; der grösste derselben bei dem Thiere No. 10 wurde mit einem sterilisirten Messer geöffnet, der Inhalt mikroskopisch untersucht, und, um das Vorkommen von lebensfähigen Mikroorganismen nachzuweisen, in kleinen Quantitäten auf Glycerinagar- und Gelatineröhrchen, sowie auf ein Kaninchen verimpft. In der bei Zimmertemperatur aufbewahrten Gelatine, sowie auch in den, in einen Brutschrank gestellten und bei 38,5° C. gehaltenen Agarröhrchen blieb das Wachsthum aus. Die Inoculation bei dem Kaninchen wurde in derselben Weise vollzogen, wie wir das bei dem zu gleichem Zweck geimpften Thiere der ersten Serie gesehen haben. Die mit Jodoformcollodium bedeckte Wunde heilte per primam Inten-

tionem, die erbsengrosse Eitermasse liess sich unter der Haut noch längere Zeit fühlen. Die auch hier auftretende Röthe verschwand allmählich wieder, so dass nach sechs Wochen bei der Obduction Nichts mehr davon zu bemerken war. Es ergab sich keine krankhafte Veränderung des Thieres mit Ausnahme einiger Coccidienherde in der Leber.

Die mikroskopische Untersuchung des Eiters ergab zahlreiche normal gefärbte, gut geformte Bacillen; neben diesen auch solche, bei denen beide Pole deutlich hervortraten, das Centrum aber ungefärbt und sehr unregelmässig geformt war. Perlschnurartige Gebilde, sowie kleine Pünktchen, die den einzelnen Gliedern dieser Perlschnuren sehr ähnlich waren, konnte man in sehr grosser Zahl beobachten. Diese Pünktchen, wie auch jene, nur an beiden Polen gefärbten Gebilde fehlten bei der mikroskopischen Untersuchung der injicirten Suspension ganz, während gut ausgebildete Bacillen von Perlschnurform sich in Menge vorfanden.

Bei einem Thiere blieb der entstandene Abscess ohne auffallende Veränderung bis in die achte Woche nach der Impfung. Das Thier wurde dann getödtet, und es fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung des entleerten Abscessinhaltes nur verschwindend wenige Perlschnüre, die lange nicht mehr so intensiv roth gefärbt waren, wie in der Suspension vor der Injection. Ausserdem sah man noch zahlreiche dunkelrosa aussehende runde Pünktchen.

Am 4. November 1891, also sieben Wochen nach der Impfung wurden die Thiere No. 7 und No. 8 getödtet; da die bei der Obduction sich ergebenden Veränderungen bei diesen beiden Thieren nur darin verschieden waren, dass die Krankheitsprocesse bei dem einen (No. 8) etwas mehr ausgedehnt zu sein schienen, so soll die Beschreibung nur des einen Falles gegeben werden (No. 8).

Beide Pleurablätter des stark abgemagerten Kaninchens zeigten sich glatt, glänzend und durchscheinend, kurz vollkommen normel.

Auf der Oberfläche der Lungen sah man kleine, erhabene, grauweisse, mohnsamen- bis bohnengrosse Knötchen, wie sie sich auch auf der Schnittfläche in grosser

Zahl bemerkbar machten. Um diese Bildungen herum fand sich die Lunge lufthaltig.

Bei der mikroskopischen Untersuchung stellte sich heraus, dass in den Randpartien der Lunge die Alveolen vielfach durch Verschwinden der Wände sich zu grösseren Höhlen vereinigt hatten. In anderen Abschnitten fanden sich die Alveolenwände verdickt und mit Rund- und Spindelzellen infiltrirt, wodurch die Alveolen stark zusammengedrückt, manchmal sogar obliterirt schienen. An wieder anderen Stellen bemerkte man, dass die stark zusammengedrückten Alveolarepithelien den verkleinerten Hohlraum ganz ausfüllten. Manchmal zeigten sich darin im Gebiete einzelner Lobuli grössere Mengen von Fibrin, Rund- und Epithelzellen; es wurden mehrere kleinere, Tuberkeln sehr ähnliche, Knötchen beobachtet. Diese bestanden aus kleineren und grösseren Rundzellen, sowie aus Zellen mit bald langen spitzen, bald kurzen stumpfen Ausläufern, einem grossen runden oder ovalen hellen Kern und schwach gekörntem Protoplasma.

Bei dem Thiere Nr. 7 fanden sich ausserdem noch einige Riesenzellen mit vielen, bis zu 15 ovalen randständigen Kernen.

Gut geformte oder perlschnurartige Bacillen konnten nur selten, häufig eine Menge kleiner rother Pünktchen in den frischen, ungefärbten Präparaten beobachtet werden.

Die Bronchiendurchschnitte erschienen in einzelnen Abschnitten stark gezerrt, manchmal sogar ganz plattgedrückt. An den Gefässen (Art. pulm.) sah man alle drei Wandschichten stark verdickt und durchsetzt mit Rundzellen, die auch in das perivasculäre Gewebe eingelagert waren. Ausserdem fanden sich auch hier sternförmige und Spindelzellen in bedeutender Zahl.

Die Untersuchung der Milz ergab makroskopisch keine Veränderungen; in den mikroskopischen Präparaten zeigten sich geringe Mengen Fuchsin.

Die Nieren waren grauroth gefärbt und fielen nur durch ihre Anämie auf. Mikroskopische Präparate liessen kleine Hämorrhagien in einzelnen Glomerulis und dem interstitiellen Gewebe erkennen. Die Gefässwände waren auch hier verdickt, und wie ihre Umgebung mit Rundzellen schwach durchsetzt.

Auf der Oberfläche der graurothen Leber fand man mehrere grauweisse und graugelbe Knötchen von Mohnsamen- bis Haselnussgrösse, die grossen graugelben zeigten beim Einschneiden einen graugelben, weichen Inhalt, sie erwiesen sich unter dem Mikroskope als Coccidienhaufen.

In den Acinis der Leber sah man mehrere runde, grauweisse Knötchen, die aus Rundzellen und Zellen mit spitzen und stumpfen Ausläufern gebildet waren, hin und wieder auch eine Riesenzelle, mit randständigen, ovalen Kernen enthielten. Die Grenzen dieser letzteren waren meist sehr scharf.

Die beobachteten Rundzellen hatten in ihrer Form viele Aehnlichkeit mit Leukocyten, waren theils grösser, meist jedoch kleiner als diese, und wiesen einen grossen, hellen Kern auf, der manchmal den ganzen Zellleib ausfüllte.

Die Gefässscheide ergab sich an vielen Stellen mit Rund- und Spindelzellen stark infiltrirt, hier und da fanden sich Knötchen darin, welche dieselbe Structur zeigten, wie die intraacinösen; sie unterschieden sich nur darin von diesen, dass sie unregelmässige Formen aufwiesen.

Die Arteria hepatica zeigte dieselben Veränderungen wie die Arteria pulmonalis.

Perlschnurartige Formen der Bacillen und zahlreiche rothe Pünktchen konnte man hin und wieder in ungefärbten, frischen Präparaten dieser grauweissen Leberknötchen bemerken.

Bei den Thieren Nr. 9 und 10*), bei denen die ganze Menge der Injectionsflüssigkeit neben die Vene in das Unterhautgewebe gelangt war, liess sich ausser einer starken Abmagerung und kleinen Coccidienherden in der Leber keine krankhafte Veränderung der Organe nachweisen. Ueber den an der Injectionsstelle abgekapselten Abscess wurde schon oben berichtet.

Bei den Thieren Nr. 11 und 12, denen je ein

*) Da diese Thiere aus demselben Wurf stammen, wie Nr. 7 und 8, also stets denselben Lebensbedingungen unterworfen waren wie diese, so können sie als Controlthiere dienen. Es zeigte sich also, dass die Veränderungen in den inneren Organen nur dann auftreten, wenn die Inoculation direct in die Blutbahn erfolgt ist.

Gramm in die Bauchhöhle injicirt war, starb das eine Nr. 11 nach einer Woche, das andere Nr. 12 nach drei Wochen.

Einen Tag nach der Einspritzung sassen die Thiere ruhig in ihrem Käfig und frassen nichts. Druck in der Bauchhöhle war schmerzhaft. Bei Nr. 12 trat am dritten Tage Besserung ein, die bis zum neunten Tage anhielt; sodann bekam das Thier Diarrhoe und starb am 21. Tage nach der Injection; Nr. 11 ging schon nach sieben Tagen zu Grunde.

Bei der Obduction fand man im Darm und in der Leber zahlreiche Coccidien; aus dem Peritonealsack entleerte sich eine kleine Menge klarer Flüssigkeit. Knötchenbildung liess sich im Bauchfell nicht nachweisen.

Der Sectionsbefund an dem Thiere Nr. 12 war genau ebenso wie dieser.

Diese Befunde lassen also den Schluss ziehen, dass todte Tuberkelbacillen, die nach der Ehrlich'schen Methode in einer Lösung von Fuchsin in Anilinwasser gefärbt sind, dieselben Einflüsse auf die thierischen Organismen ausüben, wie todte, nicht gefärbte. Ein geringer Unterschied scheint zu bestehen, insofern die pathologischen Veränderungen nicht ganz so stark sind, wie bei Einwirkung der ungefärbten Bacillen, denn die hierdurch erzeugten Abscesse im Unterhautgewebe bildeten sich nicht so schnell aus, wie die durch ungefärbte hervorgebrachten, und boten auch keine Tendenz, sich spontan zu öffnen. Ferner waren die Verdichtungen in der Lunge, sowie die Knötchenbildungen in allen inneren Organen nicht ganz so stark, wie die nach der Inoculation ungefärbter Bacillen, hatten jedoch genau denselben Charakter.

Bei keinem dieser Thiere fand sich eine Milzschwellung, die man der Wirkung der injicirten Bacillen zuschreiben müsste; in den beiden, in der ersten Serie beschriebenen Fällen liessen sich andere Infectionen nachweisen. Das eine Mal war fibrinöse Pneunomie vorhanden, das andere Mal Pyothorax.

Eine Veränderung der Lymphdrüsen war in keinem Falle vorhanden.

Die starke Abmagerung, welche fast durchweg zur Beobachtung kam, muss man wohl auf Rechnung der

mangelhaften Pflege stellen. Die Thiere sassen auf Blech, ohne irgend welche Streu; ihre Nahrung bestand aus Hafer und Kleie.

III.

Am 21. December 1891 wurde eine dritte Versuchsreihe angefangen.

Die Condensationsflüssigkeit von zwei Glycerinagarculturen von Tuberkelbacillen wurde abgegossen, und in diese Flüssigkeit mit einer ausgeglühten Platinnadel die Colonien von Bacillen hereingebracht. Darauf wurde das Röhrchen mit einem Wattepfropf versehen, und 50 Stunden in einem Koch'schen Dampfapparat auf 100° C. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt des Glases mit einer ausgeglühten Platinnadel umgerührt und die darin enthaltenen Klümpchen möglichst fein zertheilt. Von der so erhaltenen milchigen Suspension erhielten zwei Kaninchen (Nr. 13 und 14) je 0,5 Gramm in die Ohrvene gespritzt, der Rest der Flüssigkeit wurde am nächsten Tage auf einen Filter gegossen und mehrmals mit siedend heissem, destillirtem Wasser überspült, in ein Reagensglas überführt, wurde darauf die Masse mit Wasser etwa fünf Minuten gekocht. Die so gewonnene Suspension wurde sechs Kaninchen (Nr. 15 bis 20) in die Ohrvene injicirt, und zwar erhielten Nr. 15 und 16 je ein Gramm, Nr. 17—20 je 0,5 Gramm.

Am 7. Januar 1892, also 15 Tage nach der Injection, wurde das sehr fette Thier Nr. 13 getödtet.

Bei der Obduction fanden sich die Pleuren beider Seiten vollständig normal; an der Oberfläche der Lunge waren viele grauweisse Knötchen sichtbar, die mohnsamen- bis erbsengross waren.

Auf der Schnittfläche der Lunge zeigten sich mehrere kleine Abschnitte nicht lufthaltig, und stärker geröthet. Ausser diesen Befunden konnte man mit unbewaffnetem Auge keine Veränderungen erkennen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass an diesen nicht lufthaltigen Stellen die Wandungen der Alveolen stark verdickt und von zahlreichen Rundzellen durchsetzt waren. Die hierdurch stark verengten Alveolen enthielten Epithelzellen und rothe und farblose Blutkörper. An anderen Stellen liessen die Wände

keine Veränderungen erkennen. Ab und zu erschienen mehrere Alveolen durch Schwund der Wände zu grösseren Räumen vereinigt, mehrere kleinere Knötchen wurden beobachtet, die ein aus Epitheloidzellen, rund- und sternförmigen Zellen bestehendes Centrum aufwiesen, in das hin und wieder einmal eine Riesenzelle eingelagert war. In der Peripherie fanden sich zahlreiche, bald kleinere, bald grössere Rundzellen, sowie auch Spindelzellen. Alle diese Zellen zeigten sehr grosse, helle, runde oder ovale Kerne, die meist in der Einzahl, manchmal aber auch zu zweien in dem fein gekörnten Protoplasma eingelagert waren. Die Mehrzahl der Rundzellen zeigte sich weniger gross als Leukocyten; einige jedoch auch grösser.

Das peribrochiale Gewebe fand sich vermehrt und sehr stark mit Rundzellen infiltrirt. Eben solchen Zustand zeigten die stark verdickten Gefässwände und zum grossen Theil das perivasculäre Gewebe.

Die Milz war von keiner Veränderung betroffen; ebenso erschienen die Nieren makroskopisch nicht verändert. Die mikroskopische Untersuchung liess aber kleine Blutungen in den Glomerulis und dem interstitiellen Gewebe erkennen, die Gefässwände und ihre Umgebung waren auch hier schwach mit Rundzellen durchsetzt.

In der makroskopisch nicht veränderten Leber fanden sich bei der genaueren Untersuchung in den Acinis kleine runde Knötchen, die in ihrer Structur von den in der Lunge vorkommenden sich nicht unterschieden. In der starkzellig infiltrirten Gefässscheide waren einige Stellen zu finden, wo diese Zellanhäufung denselben Charakter trug, wie die in den intraacinösen Knötchen; eine genaue Grenze liess sich hier jedoch nicht ziehen.

Da sich bei allen bisher untersuchten Fällen herausgestellt hatte, dass die Knötchen, welche die sterilisirten Tuberkelbacillen hervorzurufen im Stande sind, genau dieselbe Structur aufweisen, wie frische Tuberkeln, mit dem einzigen Unterschiede, dass die durch lebende Bacillen verursachten nach einiger Zeit in ihrem Centrum zu verkäsen beginnen, während die hier in Frage stehenden in fasriges Gewebe übergingen, lag der Gedanke nahe,

die Verkäsung würde hervorgerufen durch die Stoffwechselproducte der Bacillen.

Um nun Gewissheit hierüber zu bekommen, wurden die Thiere 15 bis 18, welche, wie wir oben sahen, mit todten Bacillen behandelt waren, mit Koch'schem Tuberkulin geimpft, und zwar in folgender Weise: No. 15 erhielt vom 24. December 1891 bis zum 8. Januar 1892 täglich 0,005 g, No. 16 vom 24. December 1891 bis zum 6. Januar 1892 täglich dieselbe Menge; No. 17 wurden vom 24. December 1891 bis zum 8. Januar 1892 jeden dritten Tag 0,01 g eingeimpft, und dieselbe Menge in denselben Zwischenräumen No. 18 vom 24. December 1891 bis zum 1. Februar 1892. Bei diesem letzten Thiere wurde die Tuberkulinbehandlung auch dann noch fortgesetzt. Vom 1. bis 3. Februar 1892 erhielt es 0,02 g, vom 4. bis 14. täglich 0,04 g.

Unter dieser Behandlung haben alle Thiere nicht das Geringste abgenommen, sind auch in ihrem Wachsthum nicht zurückgeblieben.

Am 8. Januar 1892, 14 Tage nach der Injection wurde No. 14 getödtet; es hatte also 14 Dosen Tuberkulin bekommen, und zwar täglich 0,005 g, im Ganzen also 0,07 g.

Bei der Section fanden sich beide Lungen frei beweglich, der Oberlappen der rechten, sowie der Ober- und Mittellappen der linken Lunge waren grauroth gefärbt und enthielten zahlreiche grauweisse Knötchen; nur sehr wenige lufthaltige Stellen waren in diesem Gebiet zu finden. Beide Unterlappen ergaben sich zum grössten Theil lufthaltig, auch hier fiel eine grosse Zahl von Knötchen in das Auge, die den eben beschriebenen glichen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung liess sich erkennen, dass die Alveolenwände, besonders im Ober- und Mittellappen sehr stark verdickt waren, und durch viele Rundzellen stark infiltrirt waren, so dass die Lumina der Alveolen vielfach stark verengt, an einzelnen Stellen sogar fast vollständig obliterirt erschienen.

In verschiedenen Theilen dieser Lungenlappen, wo diese Wucherung am stärksten war, liessen sich die Wandungen der Alveolen nicht mehr erkennen, das Ganze erschien als ein Haufen grosser und kleiner

Rundzellen, spindel- und sternförmiger Zellen. Diese Zellhaufen nahmen den Raum von mehreren Alveolen in Anspruch. In ihrer nächsten Umgebung sah man stark verengte Alveolen, die nach aussen zu allmählich grösser und schliesslich normal wurden. Die zellige Infiltration der Wandungen der Alveolen nahm in demselben Verhältniss ab, bis ganz peripher das Lungenparenchym normal erschien. In wieder anderen Theilen der Lungen waren die Wände atrophirt, so dass mehrere Alveolen zu einem grösseren Raum zusammenflossen.

Auch fanden sich zahlreiche kleine runde Knötchen, die aus grossen und kleinen Rundzellen, sowie Epitheloidzellen bestanden. Die grossen Rundzellen zeigten sehr umfangreiche, helle Kerne, die beinahe den ganzen Zellleib ausfüllten, während die kleinen Rundzellen meistens so aussahen, als ob sie nur aus freien Kernen beständen. Manche waren von farblosen Blutkörperchen kaum zu unterscheiden.

Die Lungenarterien erwiesen sich sehr verändert; sie waren in allen Schichten ziemlich stark verdickt, an manchen Stellen so sehr, dass das Lumen beinahe obliterirt erschien. Eine Grenze zwischen Adventitia und Media konnte nicht gezogen werden; die Intima erkannte man nur an dem Querschnitte ihrer Längsfalten.

In den beiden Schichten ausserhalb der Intima sah man zwischen den Fasern zahlreiche, bald spindelförmige, bald runde Oeffnungen, in denen ab und zu kleine runde Körperchen sich vorfanden; oftmals lagen deren mehrere zusammen, nur selten waren sie nicht aufzufinden.

Ausser diesen Veränderungen merkte man in allen Schichten der Gefässwand zahlreiche, grosse, helle, runde Körper. Diese Gebilde zeigten keine Amyloidreaction, weder auf Jod, noch auf Methylviolett; durch Hämatoxilin wurden sie nicht gefärbt. Auch hier fand sich eine starke Rundzelleninfiltration, die weit in das perivasculäre Gewebe übergriff.

Das peribronchiale Gewebe war ebenfalls mit Rundzellen stark durchsetzt.

Die Milz, grauroth gefärbt, erschien etwas vergrössert; die einzelnen Follikel konnte man sehr gut mit unbewaffnetem Auge erkennen. Diese hatten Hirsekorngrösse, erschienen grauweiss und hoben sich von der

rothen Pulpa deutlich ab. Die mikroskopische Untersuchung ergab nur eine Hyperplasie der Follikel, sonst nichts Anormales.

In den Nieren fanden sich Hämorrhagien, sowohl in einzelnen Glomerulis, als auch hier und da im interstitiellen Gewebe, das an manchen Stellen einige Rundzellen enthielt. Die Arterienwände waren auch hier etwas verdickt und zeigten sich von Rundzellen schwach durchsetzt, ebenso wie das perivasculäre Bindegewebe.

Die Leber war von guter Consistenz und Farbe und enthielt mehrere abgekapselte Coccidienherde.

In den Acinis fanden sich kleine Knötchen vor, die sich in Bezug auf ihre Structur von den in der Lunge beobachteten nicht unterschieden. In der Gefässscheide sah man eine ziemlich starke Rundzellinfiltration. Ausserdem bemerkte man bei diesem Thiere, dass sehr oft in den Acinis, wo Knötchen sich nicht vorfanden, sehr kleine Rundzellen in dem ganzen Acinus verstreut zwischen den Leberzellen lagen.

Das Thier Nr. 17 wurde am 8. Januar 1892, also 14 Tage nach der ersten Impfung getödtet. Der allgemeine Ernährungszustand war sehr gut. Es erhielt, wie oben berichtet (Seite 26) jeden dritten Tag eine Dosis von 0,01 Tuberkulin, im Ganzen also 0,06 Gramm.

Bei der Obduction fanden sich die Lungen frei beweglich und zeigten zahlreiche, kleine, grauweisse Knötchen, sowohl auf der Oberfläche, wie auf der Schnittfläche.

Unter dem Mikroskope sah man, dass diese Knötchen grösstentheils aus kleinen und grossen Rundzellen bestanden, zwischen die in der Mitte mehrere grössere Zellen mit bald einem, bald mehreren Ausläufern, die manchmal kurz und stumpf, manchmal lang und spitz eingelagert waren. Der aus feingekörntem Protoplasma bestehende Zelleib enthielt einen oder mehrere runde oder ovale, grosse, helle Kern; Riesenzellen mit wandständigen Kernen konnten auch ab und zu nachgewiesen werden.

Die Alveolenwände erschienen grösstentheils verdickt und mit Rundzellen infiltrirt, ungefähr ebenso wie wir bei Nr. 15 sahen.

Das perivasculäre und peribronchiale Gewebe ergab

sich ebenfalls mit zahlreichen runden und spindelförmigen Zellen durchzetzt.

Die Gefässe waren hier noch stärker verändert wie bei Nr. 15. Die Intima war gleichfalls an den Querschnitten ihrer Längsfalten zu erkennen, die äusseren Schichten nicht genau von einander zu trennen. Sie bestanden aus Faserzügen, in denen man zahlreiche länglich ovale Kerne erkennen konnte. Das Lumen der Gefässe erschien bedeutend verkleinert, an manchen Stellen fast obliterirt.

Die Milz erwies sich nicht so stark vergrössert, wie die des Thieres Nr. 15; sie war ebenfalls von graurother Farbe und die Follikel traten auch hier makroskopisch deutlich hervor.

In den dunkel-grau-rothen Nieren ergab die mikroskopische Untersuchung kleine Blutungen in einzelnen Glomerulis und hier und da in dem interstitiellen Gewebe. Eine Infiltration von Rundzellen, die meistens kleiner waren, als farblose Blutkörperchen, liess sich in den wenig veränderten Gefässwände und ihrer nächsten Umgebung nachweisen.

Die Leber war dunkel-grau-roth und zeigte auf der Ober- und Schnittfläche zahlreiche grau-weisse, runde Knötchen, welche sich unter dem Mikroskope genau so verhielten, wie die in den Lungen. In der Gefässscheide und zwischen den Leberzellen sah man eine Infiltration von kleinen Rundzellen.

Am 26. Januar 1892 wurde das Kaninchen Nr. 16, das sehr gut genährt war, getödtet.

Die Tuberkulinbehandlung war also 34 Tage fortgesetzt, mit 0,005 Gramm täglich.

Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Organe gab im Wesentlichen dasselbe Resultat wie bei Nr. 15.

Die Milz erschien etwas stärker vergrössert und es fanden sich einige abgekapselte Coccidienherde in der Leber vor.

Schliesslich wurde am 15. Februar 1892, 54 Tage nach der ersten Inoculation, auch Nr. 18 getödtet. Der allgemeine Ernährungszustand war gut.

Die Tuberkulinbehandlung wurde, wie schon oben erwähnt, gegen die der andern Thiere etwas modificirt,

und zwar erhielt es, da bei den Untersuchungen der vorher getödteten Thiere weder eine Fettmetamorphose, noch eine Verkäsung nachgewiesen werden konnte, zunächst das doppelte Quantum, täglich 0,02 Gramm, und als es darauf noch nicht merklich reagirte, täglich 0,04 Gramm. Nichtsdestoweniger war das Thier bei der Obduction sehr gut genährt.

Die Lungen waren frei beweglich und zeigten sich hier und da übermässig geröthet. Auf der Schnittfläche sah man, dass diese Röthung der einzelnen Abschnitte verursacht war durch frisches Blut in den Alveolen. Das Vorkommen des Blutes in den Alveolen ist auf die Art der Tödtung zurückzuführen; auch sah man auf der Oberfläche sowohl wie auf der Schnittfläche kleine weisse Knötchen, die Mohnsamengrösse ungefähr erreichten. Die mikroskopische Untersuchung zeigte die Alveolenwände stark verdickt und mit kleinen runden und Spindelzellen durchsetzt. Die Knötchen ergaben sich gebildet aus sehr kleinen Rundzellen, einigen Spindelzellen und mit mehreren, bald langen und spitzen, bald kurzen stumpfen Ausläufern.

In dem peribronchialen und perivasculären Gewebe bemerkte man starke Rundzellen-Infiltration. Die Gefässwände erschienen hier stark verändert, wie bei den anderen Thieren; man konnte auch hier die einzelnen Schichten nicht genau von einander trennen. Eigenthümliche Gebilde waren darin gelegen, nämlich grosse, helle, runde Körper, die sich mit Haematoxilin nicht färbten und auch keine Amyloidreaction auf Jod oder Methylviolett gaben.

Die Fasern liessen hier und da grosse Lücken zwischen sich, die bald rund, bald spindelförmig gestaltet waren. In diesen Lücken sah man meistens kleine runde Körperchen.

Das Lumen der Gefässe wurde durch die Veränderungen in der Wand an manchen Stellen fast vollkommen geschlossen.

Die Milz erschien grauroth und etwas vergrössert, auf der Schnittfläche traten die Follikel deutlich hervor als grauweisse Knötchen von Hirsekorngrösse.

Der Befund an den Nieren und an der Leber glich dem bei No. 16 beschriebenen ganz und gar.

Die im Anfang dieses Abschnittes erwähnten Kaninchen No. 19 und 20 waren bei der Impfung noch sehr jung und sollen zu anderen Experimenten gebraucht werden, sie können aber hier in Betracht gezogen werden, als Beweis, dass die Kaninchen unter der intravenösen Injection todter Tuberbacillen wenig oder gar nicht leiden, trotz alle den geschilderten Veränderungen; denn sie sind ebenso schnell gewachsen und ebenso munter wie zwei andere, nicht geimpfte Thiere desselben Wurfes.

Bei dem Thier No. 13 finden sich ziemlich genau dieselben Veränderungen, wie Prudden und Hodenpyle sie schon in ihrer oben erwähnten Arbeit geschildert haben. Hierzu kommt noch die starke Arteriitis, welche diese Autoren nicht beschrieben.

Der Befund bei den Thieren 15—18, die mit Tuberkulin behandelt waren, wich von dem bei den mit diesem Mittel nicht behandelten ein wenig ab. Makroskopisch und mikroskopisch war an den Lungen ziemlich dasselbe festzustellen, wie bei dem Thiere No. 13, dem kein Tuberkulin injicirt wurde. Die Zahl der kleinen Rundzellen war bei dem letzten Thiere etwas kleiner.

Die Milz zeigte bei diesen Thieren eine Hyperplasie der Follikel, also eine Leukocytosis, wie das Jürgens[10]) und Andere nachgewiesen haben an menschlichen Leichen.

Nieren- und Leberveränderungen erwiesen sich von den bei den Thieren No. 1—13 beschriebenen insofern verschieden, als die interstitielle Wucherung hier fast überall ausgezeichnet war durch Infiltration von sehr kleinen Rundzellen.

Von Verkäsung oder Fettmetamorphose liess sich in den untersuchten Organen der Thiere, die mit Tuberkulin behandelt waren, ebenso wenig etwas wahrnehmen, wie bei den anderen.

Das Tuberkulin übt also denselben Einfluss aus auf Neubildungen, die durch intravenöse Injectionen todter Tuberkelbacillen hervorgerufen sind, wie es Rindfleisch[9]), Schimmelbusch[11]) u. A. für Tuberkel feststellten, die durch lebende Bacillen verursacht waren.

Man kann also aus allen diesen Experimenten den Schluss ziehen, dass der todte Tuberkelbacillus als ein stark reizender Fremdkörper auf den thierischen Organismus wirkt. In das Unterhautgewebe injicirt, verursacht

er vermöge seiner chemotactischen Eigenschaften einen Abscess. Wird er dagegen durch die Ohrvene in die Blutbahn gebracht, so übt er zunächst einen starken Reiz auf die Bindegewebselemente aus, und zwar nicht allein auf die der Alveolenwände, sondern auch auf die der Gefässwände (Art. pulm.). Im weiteren Verlauf zeigen sich dieselben Einflüsse auch in dem Bindegewebe der Leber, obwohl nicht in so hohem Grade; noch schwächer ist die Einwirkung auf die Nieren, und in der Milz liess sich keine Veränderung nachweisen. Wird ein Thier ausserdem noch mit Tuberkulin behandelt, so zeigt sich eine Hyperplasie der Follikel der Milz.

Die in der Lunge und der Leber durch den Reiz der todten Tuberkelbacillen hervorgerufenen Veränderungen haben in den ersten Wochen nach der intravinösen Injection eine so grosse Aehnlickeit mit jungen Tuberkeln, dass es vollkommen unmöglich ist, beide von einander zu unterscheiden. Es sind diese Knötchen zusammengesetzt aus grossen und kleinen Rundzellen und Epitheloidzellen, zwischen die hier und da eine Riesenzelle eingesprengt liegt. Tuberkelbacillen sind in diesem frühen Stadium noch nachzuweisen; sie liegen meistens zwischen, manchmal aber auch in den Zellen. Diese Knötchen unterscheiden sich von echten Tuberkeln nur dadurch, dass sie in den späteren Stadien keine Neigung zeigen, im Centrum zu verkäsen, sondern an Stelle der Zellen ein fasriges Gewebe sich bildet.

Da nun Tuberkelbacillen, trotzdem sie getödtet und damit ihrer Stoffwechsels- und Fortpflanzungsfähigkeit beraubt sind, dennoch Veränderungen in dem Gewebe hervorrufen können, die den frischen Tuberkeln in ihrer Structur vollständig gleichen, und da ferner die Elemente dieser Knötchen sich in ihren späteren Stadien zu Fasern umbilden, so darf man wohl mit Virchow[12]) annehmen, dass ein Tuberkel eine Neubildung sei, die aus Bindegewebe hervorgeht.

Diese Neubildung entsteht dadurch, dass der Tuberkelbacillus als reizender Fremdkörper eine Wucherung der bindegewebigen Elemente verursacht, und dass die jungen Zellen durch lange Einwirkung seiner giftigen Stoffwechselsproducte getödtet werden und hierdurch Verkäsung entsteht.

Wir haben bei den Beschreibungen der Sectionsbefunde gesehen, dass die Bacillen aus den Knötchen allmählich verschwinden, dass aber, so lange noch Reste vorhanden sind, die Rundzelle einen hervorragenden Antheil an der Bildung der Knötchen nehme. Hieraus ergiebt sich als sehr wahrscheinlich, dass der Reiz ein chemischer ist, und dass ferner das Reizmittel in dem Bacillenkörper vorhanden sein muss und nur durch Zerfall desselben frei gesetzt wird. Daraufhin fangen nun die Bindegewebselemente an zu wuchern, es bilden sich durch den chemischen Einfluss Zellen, die bewegungsfähig sind, wie solche schon Virchow[13]) beobachtete; durch die chemotactischen Eigenschaften der Zerfallsprodukte sammeln sich diese Zellen in grösseren oder kleineren Haufen an.

Da die Gefässwände demselben Reiz ausgesetzt sind, wie die übrigen Gewebe, so tritt auch hier eine Wucherung der bindegewebigen Elemente auf, und es ergiebt sich an vielen Stellen dasselbe Bild, das Heubner[14]) zuerst als bezeichnend für die Arteriitis syphilitica beschrieben hat.

Am Schlusse dieser Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, Hrn. Geh.-Rath Virchow für die Anregung zu dieser Arbeit und Hrn. Dr. Jürgens für die liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung derselben, sowie Hrn. Dr. O. Israel für die freundliche Ueberlassung von Litteratur meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

[1]) Virchow, Krankhafte Geschwülste Bd. II. 1864—65. S. 636 ff.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 44. Klebs.
[3]) Rindfleisch, Pathologische Gewerbslehre, 6. Auflage. S. 288 ff.
[4]) Baumgarten, Ueber Tuberkel und Tuberculose, Berlin 1885.
[5]) Koch, Berliner klinische Wochenschrift 1882 No. 15.
[6]) Koch, Deutsche medicinische Wochenschrift 1891 No. 3.
[7]) Prudden und Hodenpyle, New-York Med. Journal. Juni 1891.
[8]) Buchner, Berliner klinische Wochenschrift 1890 No. 30.
[9]) Rindfleisch, Deutsche medicinische Wochenschrift 1891 No. 6.
[10]) Jürgens, Deutsche medicinische Wochenschrift 1890 No. 52.
[11]) Schimmelbusch, Deutsche medicinische Wochenschrift 1891 No. 6.
[12]) Virchow, Cellularpathologie 4. Auflage S. 559.
[13]) Virchow, Cellularpathologie 4. Auflage S. 360.
[14]) Heubner, Die luetische Erkrankung der Hirnarterien. Leipzig 1871.

Thesen.

I.

Die Verkäsung in den Tuberkeln ist nicht eine Folge der verminderten Nahrungszufuhr.

II.

Die basischen Anilinfarbstoffe sind nicht im Stande, die Albuminate des Tuberkelbacillenplasma zu neutralisiren.

III.

Die Zellen der Gewebe in der nächsten Umgebung der Tuberkelbacillen werden nicht allein durch die Bacillenstoffwechsel-Producte in Wucherung gesetzt.

Lebenslauf.

Verfasser, William Vissman, protestantischer Religion, geboren in Louisville, Ky. U. S. A. am 4. Januar 1865, Sohn des Pork-Packers H. F. Vissman, erwarb Juni 1883 den Grad „Bachelor of Arts“ von der Louisville Male High School, Februar 1888 den Grad „Doctor of Medicine“ von dem Louisville Medical College. Derselbe bezog darauf die Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, Michaelis 1888, woselbst er bis jetzt Medicin studirte, und am 6. Januar 1891 das Examen rigorosum ablegte.

Während seiner hiesigen Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen und Kliniken folgender Herren Professoren und Docenten: von Bardeleben, von Bramann, du Bois-Reymond, Gerhardt, Gusserow, Henoch, Jürgens, Koch, L. Levin, Leyden, Mendel, Olshausen, R. Virchow, Waldeyer, M. Wolff, denen er hiermit seinen ehrerbietigsten Dank ausspricht.